UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 122

# Traitement des laryngites tuberculeuses par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1948*

PAR

André GORSSE

MEMBRES DU JURY

MM. CALVET, *Président.*
MOREL, P. FABRE, CLAUX — *Assesseurs.*
LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 122

# Traitement des laryngites tuberculeuses par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1948*

PAR

**André GORSSE**

MEMBRES DU JURY

MM. CALVET, *Président.*
MOREL, P. FABRE, CLAUX — *Assesseurs.*
LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

# FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | MM. |
|---|---|
| Doyen | CALVET |
| Assesseur | LEFFBVRE |
| Doyens honoraires | BARDIER<br>GORSE |

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MERIEL, MAURIN, RIBAUT, SERR.

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Clinique de neurologie et psychiatrie | RISER |
| Clinique médicale | TAPIE<br>ROQUES |
| Clinique obstétricale | GUILHEM |
| Physiologie | SOULA |
| Clinique chirurgicale et du cancer | DUCUING |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA |
| Chimie et toxicologie | BRUSTIER |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL |
| Clinique chirurgicale et gynécologie | LEFEBVRE |
| Anatomie | VALLOIS<br>LAZORTHES |
| Histoire naturelle | DELAS |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL (R.). |
| Pharmacie | CAUJOLLE |
| Pathologie interne | MOREL |
| Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale | ANDRIEU |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE |
| Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.). |
| Matière médicale | VINCENT |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | MERIEL (P.). |
| Anatomie pathologique | FABRE (J.). |
| Clin. oto-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale | CALVET |
| Clinique ophtalmologique | CALMETTES |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ |
| Médecine lég. et du travail | PLANQUES |
| Histologie et embryologie | BROUSSY |
| Médecine sociale | BOUNHOURE |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Physiologie | M. BAISSET | Anatomie | M. COULOUMA |

## AGRÉGÉS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | N... |
| Histologie | BIMES, ch. de f |
| Médecine | GADRAT<br>DARNAUD<br>GERAUD<br>DARDENNE<br>LAPORTE (J.) |
| Odonto-Stomatologie | CADENAT |

| | MM. |
|---|---|
| Chirurgie | GRIMOUD<br>RIEUNAU<br>DIEULAFÉ<br>DAMBRIN (P.) |
| Ophtalmologie | DEODATI. |
| Physique médicale | MARQUES |
| Pharmacie | COUTURIER |
| Chimie gén. pharm. | BLANC |
| Histoire naturelle | Mme DULUCQ-MATHOU |

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | MM. |
|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | GUILHEM |
| Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes | GUILHEM |
| Chimie biologique | VALDIGUIE |
| Chimie pathologique | VALDIGUIE |
| Chimie minérale | BLANC |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT |
| Dermatol. et syphiligraphie | BAZEX |
| Législation pharmaceutique | BOUISSET |
| Clinique de la tuberculose | MOREL (L.)<br>DAMBRIN (P.) |

| | MM. |
|---|---|
| Microbiologie | BOUISSET |
| Parasitologie | LASSERRE |
| Botanique et cryptogamie | Mme DULUCQ-MATHOU |
| Chimie analytique | BLANC |
| Hydrologie et géologie | ASTRE |
| Anatomie médico-chirurgic. | THOMAS |
| Pharmacodynamie | BOUNHOURE |
| Bactériologie et hygiène | LAPORTE |
| Urologie | LHEZ |
| Ophtalmologie | DEODATI |
| Neuro-chirurgie | LAZORTHES. |
| Oto-rhino-laryngologie | CLAUX |

Secrétaire de la Faculté ..... ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Dont la vie est pour moi le plus bel exemple d'amour familial, de droiture et d'abnégation.

Je lui dédie ce modeste travail, bien faible témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie.

A MON FRERE

DOCTEUR EN DROIT
DIPLÔMÉ DE L'ECOLE DES SCIENCES POLITIQUES,
ADMINISTRATEUR PRINCIPAL DES SERVICES CIVILS
CHEF DE CABINET DU GOUVERNEUR GÉNÉRAL
DE L'ALGÉRIE

En témoignage de l'affection fraternelle qui nous unit.

A MES SŒURS

Que je confonds dans une même affection.

A MA MARRAINE, MADAME LAUZERAL

Dont les conseils clairvoyants et l'affectueuse bonté nous ont été d'un précieux secours dans nos études.

Nous n'oublierons jamais notre dette de reconnaissance envers elle et la prions de bien vouloir trouver ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

## A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALVET

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
ET DE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE

Qui a bien voulu nous faire le très grand honneur de nous admettre au rang de ses élèves.

Durant les années passées auprès de lui, nous avons bénéficié de son enseignement clinique et chirurgical, qui est à la base de notre formation médicale.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance et notre respectueux attachement.

## A NOTRE JURY DE THÈSE :

### MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE MÉDICALE
CHARGÉ DE L'ENSEIGNEMENT CLINIQUE
DE LA TUBERCULOSE

Qui nous a toujours réservé le meilleur accueil et a bien voulu nous autoriser à publier les observations recueillies dans son service.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

### MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE FABRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE UROLOGIQUE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En hommage de notre profonde reconnaissance pour la bienveillante sollicitude dont il a constamment fait preuve à notre égard, au cours de nos études.

### MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUX

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Nous tenons à lui exprimer nos bien sincères remerciements pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués dans l'exécution de ce travail.

### MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ
MÉDECIN PHTISIOLOGUE DES HÔPITAUX

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A LA MEMOIRE
DU DOCTEUR JACQUES BONNAFOUS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BACOU

En hommage de notre respectueuse sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LO

Qui nous a toujours si aimablement conseillé dans nos études.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIRAGUE

En témoignage de notre sincère amitié.

A MES AMIS
DU SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

# SOMMAIRE

Introduction.

Chapitre I. — Notions générales sur les antibiotiques et la streptomycine.

Chapitre II. — Rappel clinique. Physio-pathogénie de la tuberculose laryngée.

Chapitre III. — Observations de laryngites tuberculeuses traitées par streptomycinothérapie.

Chapitre IV. — Bilan des observations.

Conclusions.

Bibliographie.

# INTRODUCTION

Le chapitre du traitement de la tuberculose laryngée est en perpétuel remaniement. L'apparition des antibiotiques a récemment modifié la thérapeutique et a incité notre maître, M. le professeur Calvet, à nous suggérer le sujet de cette étude.

Bien des traitements avaient été proposés qui sont tombés en désuétude, après avoir été, un temps, en faveur.

La mise en repos de l'organe vocal par la cure de silence est aussi utile à titre préventif que curatif.

Les traitements médicamenteux à base d'insufflations de poudres ou d'injections endo-laryngées calment les douleurs.

La galvano-cautérisation et les caustiques chimiques ont remporté quelques succès dans des indications bien déterminées.

L'héliothérapie, l'actinothérapie, la radiothérapie gardent leurs partisans.

L'adrénaline locale (Benda) et les infiltrations sino-carotidiennes (Giraud) ont donné des résultats partiels à leurs auteurs.

Les infiltrations bilatérales des nerfs laryngés supérieurs à la novocaïne ou à l'alcool apportent au malade un soulagement appréciable, mais ne modifient pas les lésions.

*
* *

Tels étaient les différents traitements mis en œuvre lorsqu'apparurent les antibiotiques.

Les premiers essais de mycothérapie effectués dans le service O.R.L. de la Grave, à Toulouse, remontent à 1947 et ont trait à la pénicilline.

La pénicilline fut utilisée en badigeonnages et instillations quotidens; plus tard, en aérosols.

Des améliorations fonctionnelles et anatomiques parfois très rapides furent enregistrées. Mais jamais la pénicilline n'entraîna de guérison anatomique avec *restitutio ad integrum* ou état cicatriciel du larynx.

Il semble que les améliorations soient dues à l'action de la pénicilline sur les germes de surinfection des lésions bacillaires, sans que le produit ait modifié les lésions spécifiques.

*
* *

Fin 1947, il fut possible d'expérimenter la tyrothricine au sanatorium de Purpan, avec prudence, étant donné son pouvoir hémolytique.

Elle fut utilisée en badigeonnages avec des solutions à 0,5 ‰ ou en aérosolisations, sans jamais occasionner d'accident.

Les résultats furent superposables à ceux de la pénicilline. Les signes fonctionnels s'améliorent. Le larynx se nettoie, s'assèche et les infiltrations diminuent sensiblement.

Mais, ici encore, il n'a jamais été constaté de guérison anatomique et il semble que l'action de la pénicilline ait été plus rapide.

*
* *

La découverte de la streptomycine, antibiotique actif *in vitro* contre le bacille de Koch, apportait un nouvel espoir.

A partir de mars 1948, les malades du sanatorium

de Purpan atteints de laryngite tuberculeuse bénéficièrent de ce nouveau produit.

Nous apportons ici les résultats des observations de streptomycinothérapie suivies, à la consultation O.R.L. du sanatorium de Purpan depuis cette date.

M. le professeur Morel a bien voulu nous autoriser à publier ces observations.

Nous rapportons également des observations dues à l'extrême obligeance de M. le le professeur Tapie, du docteur Cohen, du docteur Lo et du docteur Gayral, Nous leur exprimons ici nos très vifs remerciements.

Bien que ne disposant pas d'un recul suffisant, nous pensons que ces observations sont susceptibles d'apporter, dès maintenant, une contribution intéressante au traitement de la tuberculose laryngée par la streptomycine.

Nous verrons qu'en l'état actuel de notre expérience, la streptomycine a été, de loin, le meilleur traitement de la laryngite tuberculeuse.

CHAPITRE PREMIER

# Notions générales sur les antibiotiques et la streptomycine

## HISTORIQUE. — DEFINITION

Dès 1877, Pasteur et Joubert avaient observé que certaines bactéries saprophytes étaient susceptibles d'inhiber une culture de bactéridie charbonneuse.

En 1917, d'Hérelle découvrait le bactériophage dans le filtrat d'une culture de bacille dysentérique. Il s'agissait d'un « principe » inconnu, que d'Hérelle considéra comme un micro-organisme, invisible au microscope, traversant les filtres et capable d'entraîner la lyse microbienne.

Ainsi se précisait une notion biologique nouvelle : celle d'un antagonisme existant entre différentes sortes de bactéries. Cet antagonisme microbien n'est qu'un des aspects de la loi générale de lutte pour la vie qui règle l'existence et la distribution des êtres vivants dans l'univers. Il se manifeste par l'intermédiaire de substances actives plus ou moins spécifiques, dites substances antibiotiques.

Waksman définit sous ce terme toute substance chimique d'origine bactérienne ou fungique capable d'arrêter la croissance ou les activités métaboliques d'autres bactéries. Il s'agit donc d'un principe actif naturel.

La pénicilline (Flemming) fut le premier exemple d'antibiotique isolé et appliqué en clinique avec suc-

cès. Elle se révéla surtout active contre les germes Gram positif.

Plus tard, la tyrothricine (Dubos) montra également une action bactériostatique puissante et presque élective à l'égard des germes Gram positif. Elle présente une activité hémolytique considérable qui limite son emploi à l'usage externe.

Il restait à découvrir une substance antibiotique active contre les germes Gram négatif et le bacille de Koch.

De nombreux travaux précisèrent l'existence de micro-organismes possédant ces propriétés.

Parmi les substances d'origine bactérienne ayant manifesté *in vitro* une activité contre le bacille de Koch, citons les cultures de Bacterium termo (Cantini), de Bacille Pyocyanique (Klein), de Bacille Mesentericus (Rappin), de Bacille subtilis (Magarao), de Bacille Larvae (Holst).

Parmi les substances d'origine fungique, il faut noter, en 1913, le Vaccin de Vaudremer (Vaccin V.A.V.), à base d'extrait d'Aspergillus fumigatus.

Citons encore différentes substances extraites de champignons microscopiques du sol : la Streptothricine, la Fumigacine, l'Acide Helvolique, l'Aspergilline, la Streptomycine, l'Acide Aspergillique, la Mycocidine, la Clitocybine, la Javanicine, la Diploïcine.

Lorsqu'un antibiotique se révèle actif *in vitro*, il doit, en outre, posséder un certain nombre de propriétés pour recevoir une application en clinique; les principales sont :

1° L'absence de toxicité;

2° Une élimination assez lente pour permettre à l'action anti-bactérienne de s'exercer;

3° L'absence de neutralisation par l'organisme;

4° Ne pas entraîner, du fait de son administration, une résistance secondaire des germes pathogènes.

Parmi les antibiotiques précités trois seulement répondent à ces conditions :

— l'Aspergilline.

— la Streptothricine, réservée aux traitements externes.

— la Streptomycine, dont nous allons dire quelques mots.

*
* *

## LA STREPTOMYCINE

### Découverte.

La découverte de la streptomycine est due à Waksman et ses collaborateurs de l'Institut d'expérimentation agricole de New-Jersey.

Waksman avait constaté l'effet nocif pour la flore microbienne du sol des cultures de Streptomyces Griseus. En 1944, il parvenait à extraire de certaines souches sporulées et mycéliennes de ce champignon une substance active : la streptomycine.

### Production.

La production de la streptomycine est analogue à celle de la pénicilline. L'antibiotique diffuse dans le milieu nutritif sur lequel on cultive le champignon.

Streptomyces griseus, organisme aérobie, cultivé à la surface d'un milieu liquide convenable, ne produit que des quantités relativement faibles de streptomycine, de l'ordre de 1/4 de mmg. par $cm^3$ de liquide vers le dixième jour de l'incubation, à une température de 22°-28° C.; c'est là un procédé de laboratoire.

L'industrie utilise un procédé de cultures en profondeur, « cultures submergées et agitées », dont le rendement est ainsi accru et accéléré.

Le milieu de culture est un bouillon peptoné, glucosé, additionné d'extrait de viande, de pH 7. A noter que, sur près de 500 souches de streptomyces griseus examinées par Waksman, deux seulement se sont révélées bonnes productrices de streptomycine.

La question de l'extraction et de la purification du produit actif est complexe et déborde le cadre de cette étude.

Propriétés physiques et chimiques.

La streptomycine se présente sous forme d'une poudre dont la couleur varie du blanc crème au jaune pâle, soluble dans l'eau distillée et le sérum physiologique, insoluble dans l'alcool et l'éther, très hygroscopique.

La streptomycine est beaucoup plus stable que la pénicilline. La poudre conserve son activité pendant plus de six mois à la glacière; elle peut être chauffée sans altération pendant 10 minutes à 60°. Les solutions diluées stériles ne subissent pas de détérioration sensible pendant 15 à 17 jours à une température de 37° C.

Sous sa forme de base organique, la streptomycine est instable; aussi est-elle présentée sous la forme d'un sel, habituellement le chlorhydrate ou le sulfate.

Au point de vue constitution chimique, on connaît maintenant la structure générale de sa molécule. Sa formule brute est $C^{21}H^{37}N^{7}O^{12}$. D'après Brink (1945), la streptomycine peut être décomposée en deux bases : la streptidine et la streptobiosamine.

Les possibilités de synthèse de la streptomycine restent jusqu'à ce jour incertaines, étant donné les grandes dimensions de sa molécule.

Etant de réaction basique, la streptomycine est partiellement inactivée en milieu acide. Son pH d'action optima est aux environs de 7,8, alors qu'il est de 6,5 pour la pénicilline. Ces notions sont importantes du fait des déductions thérapeutiques qu'elles entraînent en clinique. C'est ainsi que l'activité antibiotique de la streptomycine serait neutralisée par l'acidose fébrile, ce qui expliquerait son échec dans le traitement de la fièvre typhoïde (Reiman). De même, dans les formes caséeuses de la tuberculose, il est probable que les amino-acides provenant de la désintégration tissulaire agissent fâcheusement (Fouquet).

En dehors des acides, le glucose, les cétones, la cystéine et l'absence complète d'oxygène diminuent également l'action de la streptomycine.

Unités de streptomycine.

L'unité biologique (unité S.) est la quantité de streptomycine capable d'inhiber complètement la multiplication d'une souche de colibacilles dans 1 $cm^3$ de bouillon nutritif.

Alors que les doses de pénicilline sont encore exprimées en unités biologiques, on préfère utiliser des unités pondérales pour la streptomycine.

L'unité-poids de streptomycine est égale à 1 microgramme de streptomycine basique cristallisée, pure. Elle est équivalente à une unité S.

Dans ces conditions, 1 gr. de streptomycine-base = 1.000.000 d'unités S.

Activité « in vitro ».

L'activité de la streptomycine « in vitro » est remarquable sur toute une série de germes Gram négatif. Elle agit, de plus, sur certains germes Gram positif pénicillo-résistants et sur le bacille de Koch. Elle possède, par conséquent, une gamme d'activité très large.

1° Parmi les germes Gram négatif détruits, « in vitro », par la streptomycine citons : le colibacille, les bacilles dysentériques, le bacille de Pfeiffer, de Bordet-Gengou, de Friedlænder, le bacille d'Eberth, le Proteus vulgaris, le pyocyanique, le bacille de la tularémie, les brucelloses et les salmonelloses, ainsi que le gonocoque et le méningocoque.

2° Parmi les germes Gram positif, il faut citer : le bacillus subtilis, le prodigiosus, la sarcine, certaines souches de staphylocoques blancs et dorés et de streptocoques anaérobies ou entérocoques.

3° La streptomycine enfin inhibe, « in vitro », le bacille de Koch; la variété humaine et bovine s'avère plus sensible que la variété aviaire. La streptomycine est beaucoup plus active que la streptothricine sur le bacille tuberculeux.

Variations de sensibilité des germes.

Pour une espèce bactérienne donnée, la sensibilité « in vitro » varie :

1° *avec la composition du milieu.* L'activité de la streptomycine est plus forte en milieu alcalin qu'en milieu acide (Abraham) ou quand la teneur en glucose augmente (Skies).

2° *avec chaque souche considérée.* Il y a des variations naturelles d'un jour à l'autre en fonction du nombre de germes, de l'âge et de la densité de la culture, du pH du milieu.

Ces grandes différences de sensibilité à la streptomycine expliquent la nécessité de rechercher chez tout malade, avant et en cours de traitement, la sensibilité du germe responsable de l'infection. Les doses d'antibiotique seront administrées ou modifiées en fonction des renseignements du laboratoire (Keefer). Ces cultures se pratiquent en l'espace de quatre jours en milieu de Dubos et Davis.

Mode d'action de la streptomycine.

1. — La streptomycine exerce une action bastériostatique à faible concentration, bactéricide pour une concentration plus forte.

2. — Le taux de ces concentrations varie avec l'espèce microbienne considérée. Une concentration de 0,25 microgramme par $cm^3$ suffit à tuer le bacille de Friedlænder au bout de six heures de contact à l'étuve (Hamre). Par contre, en ce qui concerne le bacille tuberculeux, Youmans a démontré que si une concentration de 1 microgramme par $cm^3$ est suffisante, *in vitro*, pour exercer une action bactériostatique, il faut un taux de 50 microgrammes par $cm^3$ pour obtenir un effet bactéricide. Nous verrons que ce dernier taux ne peut être atteint en clinique en raison de la toxicité du produit.

3. — L'action de la streptomycine s'exerce avec

prédilection au moment où les germes sont en voie de multiplication. Il faut donc s'attendre à ce que la streptomycine ait un effet thérapeutique plus net dans les affections aiguës que dans les infections chroniques.

ACTIVITÉ « IN VIVO » CHEZ L'ANIMAL.

1. — *Sur les germes Gram négatif.* — La streptomycine se révèle un agent thérapeutique remarquable dans un grand nombre d'infections expérimentales, chez la souris, en particulier sur les germes des infections intestinales et urinaires, sur les infections à bacille de Friedlænder, de Bordet-Gingou, de Pfeiffer, sur la tularémie et la peste. Elle est moins active dans les infections à spirochètes.

2. — *Sur le bacille de Koch.* — A la suite d'une série de travaux, FELDMAN et HINSHAW ont constaté que les cobayes traités par la streptomycine résistaient à l'inoculation tuberculeuse; les uns ne présentaient aucune lésion macroscopique ou microscopique; les autres contenaient dans leurs organes des lésions fibreuses ou calcifiées. De plus, à la suite du traitement la cuti-réaction était devenue négative.

3. — Les conclusions de ces recherches *in vivo* confirment les données obtenues *in vitro*. Elles démontrent que la streptomycine est la première substance capable d'exercer sur le bacille de Koch un effet inhibiteur intense pouvant aboutir à l'éradication de l'infection.

RÉSISTANCE A LA STREPTOMYCINE.

1. — Nous avons déjà vu la résistance naturelle de certaines espèces ou de certaines souches au sein d'une espèce réputée sensible.

2. — Plus importante est la résistance acquise à la streptomycine. Alors que la sulfamido ou la pénicillo-résistance acquise est un phénomène rare, transitoire et compensé par une diminution du pouvoir pathogène du germe devenu résistant, la streptomycino-

résistance acquise est fréquente, précoce, permanente et s'accompagne de la persistance ou même de l'exaltation de la virulence microbienne.

Cette résistance constatée *in vitro* par repiquages peut apparaître aussi *in vivo* au cours d'un traitement à doses insuffisantes ou insuffisamment prolongées.

Sa permanence coïncidant avec l'absence d'atténuation de la virulence microbienne représente une modification biologique de caractère inquiétant, étant donné ses conséquences pratiques.

Youmans et Feldman ont isolé des souches de bacille de Koch à partir de malades traités depuis longtemps par la streptomycine; ces souches primitivement inhibées *in vitro* par 1 microgramme de streptomycine étaient devenues résistantes à plus de 1.000 microgrammes.

Pénicillo et streptomycino-résistance ne sont pas des phénomènes obligatoirement reliés; certaines souches devenues résistantes à la pénicilline ne le sont pas à la streptomycine et inversement.

3. — Deux théories tentent d'expliquer le mécanisme de la streptomycino-résistance acquise.

D'après la première, il s'agirait d'une véritable mutation du germe soumis à des conditions métaboliques spéciales. Pour Klein et la plupart des auteurs, il s'agit d'un phénomène de sélection : disparition des germes sensibles et multiplication ultérieure des germes plus résistants.

### Absorption de la streptomycine.

La concentration de la streptomycine dans le sang dépend :

1° de la voie d'injection;

2° de la dose injectée;

3° du rythme des injections.

Pratiquement, d'après Debré, chez un adulte de poids moyen, une dose quotidienne de 1 gr. 50 à 2 gr. en quatre injections intra-musculaires entraîne un

taux de 16 microgrammes par $cm^3$ de sang; une dose quotidienne de 3 gr. donne un taux de 32 microgrammes par $cm^3$.

Contrairement à la pénicilline, la streptomycine portée par voie d'aérosols dans l'arbre respiratoire ne pénètre pas dans le sang.

### Diffusion de la streptomycine.

La streptomycine diffuse assez facilement dans les principales humeurs de l'organisme, surtout à l'état pathologique. La concentration est faible dans le cœur, nulle dans le cerveau, très faible dans le liquide céphalo-rachidien, la streptomycine ne franchissant pas la barrière méningée quand elle est saine.

Par contre, on retrouve la streptomycine dans la bile, dans les milieux de l'œil, dans le liquide céphalo-rachidien lorsque la barrière méningée est altérée. La concentration dans le liquide céphalo-rachidien atteint alors environ la moitié de la concentration sanguine.

### Elimination de la streptomycine.

La streptomycine s'élimine plus lentement que la pénicilline. Ceci permet d'obtenir des concentrations suffisantes avec un nombre d'injections réduit. Etant donné les variations individuelles importantes, on a intérêt à pratiquer des titrages du produit dans le sang.

Il y a deux voies principales d'élimination :

1° *La voie rénale.* — Une proportion de 70 % de la dose de streptomycine administrée par voie intra-musculaire est éliminée non altérée par l'urine en vingt-quatre heures. Il est ainsi possible de maintenir une concentration de plus de 100 unités par $cm^3$ d'urine avec des injections de 1 gr. par jour.

2° *La voie intestinale.* — A peine 2 % du produit injecté est éliminé par cette voie.

La streptomycine, administrée *per os*, n'est pas altérée comme l'est la pénicilline par les sécrétions

du tube digestif et se concentre dans les féces, de manière tout à fait remarquable. Elle ne passe dans le sang qu'à l'état de traces et stérilise parfaitement la flore intestinale.

### Voies d'introduction et doses.

On trouve dans le commerce des flacons dosés à 1 gr. de sulfate ou de chlorhydrate de streptomycine; ces sels sont solubles dans l'eau distillée ou le sérum physiologique.

*La voie intraveineuse* entraîne parfois une sclérose veineuse et n'est employée qu'à titre exceptionnel.

*Les injections sous-cutanées* sont douloureuses et génératrices d'escarres.

*Ce sont les injections intra-musculaires* qui sont le plus couramment employées et à des concentrations de 50 à 200 mg. par $cm^3$ de sérum physiologique.

Elles sont pratiquées toutes les 4 à 6 heures.

La dose varie de 1 à 8 gr. par jour suivant l'âge, le poids du malade, la sensibilité de l'agent infectant, le siège anatomique de la lésion. Il faut tenir compte de la sensibilité du germe infectant.

Nous savons qu'une dose quotidienne de 3 gr. donne un taux moyen de 20 microgrammes dans le sang; cette concentration est suffisante pour exercer une action bactéricide sur bien des germes banaux.

En ce qui concerne le bacille de Koch, nous avons vu qu'il faut un taux de 50 microgr. par $cm^3$ pour obtenir un effet bactéricide en milieu de culture. Si l'on ajoute du sang ou du sérum, la sensibilité du germe diminue dans de fortes proportions; en présence de sang total il faut *in vitro* quatre à huit fois plus d'unités d'antibiotique (Keefer).

La toxicité de la streptomycine interdit d'atteindre chez l'homme des concentrations aussi importantes. Dans bien des cas, il faut donc se contenter de doses à effet bactériostatique, longtemps prolongées, qui apporteront une aide efficace aux défenses naturelles de l'organisme.

La durée du traitement s'étend de quelques jours à quelques mois dans la cure de tuberculose.

*La voie intra-rachidienne* réclame l'injection toutes les 24 à 48 heures de 20 à 100 mg. dilués dans 5 à 10 $cm^3$ de sérum physiologique.

*La voie buccale*, utilisée seulement dans les infections intestinales exige 2 à 3 gr. par jour.

*Les aérosols* sont réservés au traitement des infections du pharyngo-larynx, des bronches et des poumons. Par cette voie, la streptomycine ne peut être mise en évidence dans le sang et les urines qu'à l'état de traces.

Les concentrations de solutions à utiliser en instillations bronchiques ou en aérosols sont, en général, de 50 mg. par $cm^3$ de sérum physiologique et la dose maximum journalière est de 500 mg.

*En applications locales*, on recommande des solutions de 250 à 500 microgrammes par $cm^3$.

Toxicité.

La streptomycine est un médicament moins inoffensif que la pénicilline.

Chez l'homme, on peut noter des incidents de traitement d'autant plus fréquents que la dose quotidienne est plus forte et le traitement plus prolongé.

Au-dessus de la dose quotidienne de 4 gr., Keefer a observé des incidents dans 60 % des cas.

Ces incidents de type et de mécanisme divers peuvent être répartis en quatre groupes :

1. — *Les accidents locaux.* — Ce sont des plaques d'induration douloureuse, rouges et chaudes, au lieu d'injection. Ils sont diminués par l'adjonction d'un peu de novocaïne.

2. — *Les accidents généraux.* — Parmi ceux-ci, les accidents du type histaminique, qui sont dus souvent aux impuretés du produit et cèdent aux anti-histaminiques de synthèse.

Les éruptions cutanées sont très fréquentes et sur-

viennent du 7e au 14e jour du traitement; elles sont de types morphologiques très divers.

On a observé de la fièvre, des vomissements, un amaigrissement, des troubles psychiques, de la somnolence, des phénomènes de choc, des troubles digestifs et des arthralgies; l'incontinence des urines a été observée chez des enfants. On voit rarement des accidents hémorragiques qui s'effacent au bout de 1 à 10 jours.

Debré n'a jamais observé d'accidents sanguins et n'a noté aucune anomalie, soit de la série rouge, soit de la série blanche.

Une hyperazotémie modérée a été fréquemment observée qui ne peut être expliquée uniquement par une néphrite.

D'autres accidents sont plus particulièrement liés à la voie intra-rachidienne : raideur rachidienne, rachialgies, crises convulsives.

Ajoutons que plusieurs cas de dermatoses par sensibilisation à la streptomycine ont été notés chez des infirmières préposées aux injections du médicament.

3. — *Les accidents réno-hépatiques.* — Ils sont exceptionnels.

4. — *Les accidents nerveux.* — Ils frappent surtout la 8e paire cranienne : vertiges, bourdonnements, surdité. On a signalé encore de la diplopie, des paresthésies de la face.

Les vertiges sont précoces ou tardifs, au cours de la quatrième semaine de traitement. Ils s'accompagnent souvent de nausées, bourdonnements et coïncident avec une hypoexcitabilité des fonctions vertibulaires. En général, les vertiges s'atténuent peu après l'arrêt du traitement, grâce à la mise en œuvre d'un mécanisme compensateur. Signalons, en passant, les belles expériences de Causse sur la souris blanche (Congrès O.R.L., Paris, 1948).

L'atteinte auditive est, en général d'emblée bilatérale et l'intervalle de temps entre l'apparition de l'hypoacousie et la surdité complète est court, de 2 à 13 jours. Si le traitement est arrêté immédiatement, une certaine récupération de l'audition peut s'effec-

tuer; elle est rarement complète. Il persiste souvent une assez bonne acuité pour les sons aigus.

Ajoutons que c'est surtout au cours des traitements très prolongés comme celui de la tuberculose qu'on a signalé ces accidents. Debré et d'autres auteurs pensent qu'il faut les attribuer à la streptomycine plutôt qu'aux lésions méningées tuberculeuses.

Dans l'ensemble, les accidents de la streptomycinothérapie restent bénins et ne constituent pas une contre-indication à son emploi.

Indications.

1. — *Dans les affections non tuberculeuses.* — Keefer a rapporté, en 1946, 1.000 cas d'affections traités par la streptomycine.

Le médicament a donné de bons résultats dans les infections urinaires à colibacilles, à proteus, dans des gonococcies sulfamido et pénicillo-résistantes.

Dans les méningites à Pfeiffer, le traitement a donné 66 % de bons résultats. Les pneumonies à Friedlænder et autres germes Gram négatif ont été très sensibles aux médicaments. Des suppurations bronchiques et pulmonaires ont été améliorées.

Dans les septicémies à colibacille, à proteus, à Pfeiffer, la streptomycine a donné un fort contingent de guérisons.

Dans la maladie d'Osler à streptocoque pénicillorésistant, dans des affections chirurgicales (appendicites, péritonites) la streptomycine a souvent réussi là où la pénicilline avait échoué.

Les typhoïdes, salmonelloses, brucelloses ne semblent pas être modifiées dans leur durée, mais la streptomycine paraît éviter les complications graves.

Par contre, la streptomycine est restée entièrement inefficace contre l'amibiase, le R.A.A., les virus neurotropes.

La streptomycine n'a pas encore pris place dans l'arsenal thérapeutique des affections O.R.L. et ophtalmologiques. Cependant, sur 9 cas d'otite moyenne à germes Gram négatif, Keefer a obtenu 7 guérisons.

Owens signale des résultats favorables dans les ulcères de la cornée.

2. — *Dans les affections tuberculeuses.* — Les résultats concernant l'activité de la streptomycine dans les affections tuberculeuses sont tous les jours plus nombreux. Hinshaw et Feldman (Mayo Clinic) ont rapporté 100 cas traités. En France, plusieurs directeurs de Centres de streptomycine ont fait état, dernièrement, de leur expérience après plus d'un an d'utilisation du produit. En Suisse, en Belgique, des résultats sont également publiés.

Dans la tuberculose miliaire et la méningite tuberculeuse, aucun auteur n'ose parler de guérison, mais seulement d'arrêt de la maladie.

Dans la tuberculose ulcéreuse des voies respiratoires, on a obtenu des guérisons en apparence définitives.

La pleurésie purulente tuberculeuse semble rebelle au traitement.

Dans la tuberculose rénale, l'échec a été total. Par contre, certaines cystites ou épididymites tuberculeuses semblent avoir été guéries par la streptomycine.

On a cité plusieurs guérisons apparentes de tuberculoses articulaires ou osseuses, de lupus, de péritonites.

En conclusion, il faudra encore plus de cas traités et surtout un recul plus considérable pour parler de guérison possible de la tuberculose.

Actuellement, on peut seulement attribuer à la streptomycine une action très nette sur l'évolution des affections tuberculeuses en particulier dans les formes aiguës de l'infection.

CHAPITRE II

# Rappel clinique. Physio-pathogénie de la tuberculose laryngée

Rappel clinique.

C'est grâce à la découverte du laryngoscope par Garcia, il y a un siècle à peine, que la tuberculose laryngée est entrée dans la connaissance médicale exacte.

Par la suite, l'histologie devait montrer la nature spécifique des lésions dues au bacille de Koch.

Le développement de la maladie est un processus graduel qui commence par la dilatation des petits vaisseaux sanguins; c'est le stade de laryngite catarrhale ou période de début.

Il s'agit, à ce stade, de lésions toujours sous-muqueuses. Elles se produisent, généralement, soit par effraction de la muqueuse, soit par infection glandulaire.

Par la suite se produit une réaction inflammatoire plus prononcée avec infiltration cellulaire des tissus accompagnée de degrés variés d'œdème et d'épaississement muqueux. Ainsi, une muqueuse altérée favorise la stase des sécrétions et par l'interaction de plusieurs facteurs, la muqueuse s'érode, des ulcérations se produisent; c'est la période d'état.

L'atteinte du squelette laryngé et sa nécrose caractérisent la période terminale.

A cette atteinte anatomique correspond la triade fonctionnelle : dysphonie, dysphagie, dypsnée parfois.

### Fréquence. Causes favorisantes.

Très rare dans la petite enfance, la tuberculose laryngée trouve sa plus grande fréquence de 20 à 40 ans et va se raréfiant chez le vieillard.

D'après Dufourt, cette répartition dans le temps dépendrait de l'évolution cyclique de la maladie, la tuberculose laryngée appartenant quasi exclusivement au stade tertiaire de Ranke.

Collet estime que la tuberculose laryngée complique dans un tiers des cas la tuberculose pulmonaire.

La tuberculose laryngée est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Collet compte 2,2 hommes pour 1 femme.

Parmi les causes favorisantes, notons l'alcool, le tabac chez l'homme et la grossesse chez la femme, qui précipitant l'évolution de la phtisie détermine la laryngite. Mentionnons également le surmenage fonctionnel de l'organe vocal et l'inhalation de poussières minérales ou métalliques. Toutes ces causes entraînent une inflammation de la muqueuse et de petites solutions de continuité, qui sont autant de pénétration facile pour le bacille.

Il faut souligner l'influence prédisposante des affections otitiques, des pharyngites répétées, de toutes les lésions nasales et de l'ozène en particulier qui entraîne si souvent une laryngite chronique.

### Tuberculoses laryngées dites primitives.

D'aucuns ont affirmé la laryngite bacillaire primitive sans autre lésion tuberculeuse et spécialement pulmonaire.

Il faut distinguer entre laryngite isolée du point de vue clinique et laryngite anatomiquement primitive. Cette dernière est exceptionnelle et bien difficile à affirmer en l'état actuel de nos moyens d'investigation clinique et radiologique.

Dans la plupart des cas décrits, l'atteinte laryngée fut si prédominante qu'elle a pu donner l'impression d'être primitive.

En réalité, l'atteinte pulmonaire préexistait réellement et ne fut révélée cliniquement que plus tard. Il s'agissait d'une précession des symptômes et non des lésions.

Pratiquement, la laryngite bacillaire est toujours secondaire à d'autres lésions tuberculeuses, pulmonaires le plus souvent. Elle apparaît comme une complication fréquente de la tuberculose pulmonaire et non comme une affection primitive.

### Tuberculoses laryngées secondaires.

Dans ces conditions, un problème se pose : par quelle voie le bacille tuberculeux se propage-t-il au larynx ?

Trois théories ont été émises :

1° Voie aérienne et canaliculaire;

2° Voie hématogène;

3° Voie lymphatique.

I. *Voie aérienne et canaliculaire.* — C'est surtout Louis qui, en 1820, établit cette théorie en admettant que les produits de l'expectoration venant du poumon et séjournant dans les voies aériennes supérieures provoquent, en raison de leurs propriétés irritantes, la laryngite tuberculeuse.

Il indique que les ulcérations siègent surtout sur la partie postérieure des cordes vocales et la région aryténoïdienne, parce que ces régions sont en contact avec les crachats.

Les bacilles franchiraient la muqueuse à la faveur de petites érosions ou simplement utiliseraient la voie glandulaire.

L'homolatéralité n'est pas expliquée par cette théorie. De plus, la laryngite apparaît souvent chez des malades dont les émissions bacillaires sont rares et intermittentes.

II. *Voie hématogène.* — En 1879, Heinze considéra la tuberculose du larynx comme un épisode de la tuberculose, maladie générale.

Sur des coupes microscopiques de lésions laryngées, il constata que le point de départ de la lésion tuberculeuse se faisait au voisinage des parois vasculaires, tandis que l'épithélium restait intact. Il en déduisit que le bacille s'était introduit par voie hématogène.

Il est certain que, dans quelques cas, et en particulier dans les granulies, l'infection hématogène doit être acceptée. De plus, le lieu initial des lésions dans les parties profondes de la muqueuse du larynx s'accorderait bien avec un apport des bacilles par voie sanguine.

Quelques objections ont été opposées à cette théorie. On sait, grâce aux hémocultures, l'inconstance des émissions bacillaires dans le sang; elles sont ordinairement très pauvres, sauf dans le cas des granulies.

De plus, expérimentalement, Abrecj a injecté du bacille tuberculeux dans la carotide et la thyroïdienne supérieure; il n'a jamais reproduit la localisation sur la partie postérieure du larynx telle qu'on la rencontre en clinique humaine, mais uniquement sur la commissure antérieure.

Si la localisation laryngée était due à l'émission massive de bacilles, bien des organes devraient être concurremment infectés, tels que les reins, la rate, le foie; ils sont indemnes le plus souvent.

L'homolatéralité des lésions pulmonaires et laryngées, leur parallélisme évolutif ne cadrent guère avec la propagation par voie sanguine.

III. *Voie lymphatique.* — Krieg, se basant sur la concordance des lésions homolatérales pulmonaires et laryngées, admettait que, seule, la voie lymphatique pouvait expliquer l'unilatéralité.

L'infection bacillaire pourrait venir des amygdales présentant une tuberculose latente et par l'intermédiaire des ganglions cervicaux et de l'anneau lymphatique de Waldeyer se propager au larynx.

Dans d'autres cas, elle pourrait monter des territoires ganglio-lymphatiques du poumon, par voie rétrograde, lorsqu'un obstacle au cours de la lymphe se présente, entraînant un reflux physiologiquement anormal.

Si la voie lymphatique est acceptée, l'on n'observe que bien rarement des lésions périlaryngées et des adénites cervicales qui devraient être ses satellites.

### Rapport entre tuberculose laryngée et pulmonaire.

1° Quelles sont les formes de tuberculose pulmonaire qui favorisent l'apparition de la tuberculose laryngée et probablement la déterminent ?

De nombreux auteurs ont montré la similitude entre la structure histologique des altérations pulmonaires et celle des altérations laryngées; lésions exsudatives dans la granulie, purement fibreuses dans les formes torpides.

Giraud a soutenu que des lésions miliaires froides étaient dans le poumon le soutien fréquent de la tuberculose du larynx.

Marfan a démontré que la granulie aiguë, chez l'enfant, pouvait s'accompagner de tuberculose du larynx.

C'est la tuberculose chronique qui est pratiquement à l'origine de la laryngite tuberculeuse. Pour Delarue, l'atteinte apicale paraît être une condition *sine qua non* de la tuberculose du larynx.

Il est probable que la tuberculose laryngée peut être engendrées par toutes les formes anatomo-cliniques de tuberculose pulmonaire, lorsque celles-ci sont évolutives et surtout infectantes.

2° Quelle est l'évolution de la tuberculose laryngée ?

Elle est liée à celle de la tuberculose pulmonaire; ce parallélisme est bien connu.

Il s'agit d'une association statique et dynamique; progression et régression dans l'évolution sont synchrones. Il semble qu'il y ait entre poumon et larynx une sorte de résonance.

Au double point de vue de son évolution et de sa thérapeutique, la tuberculose laryngée ne doit pas être considérée comme une affection d'organe, mais comme une maladie d'appareil.

Nous conclurons, avec Delarue, en nous demandant « si la tuberculose laryngo-pulmonaire n'est pas l'une des expressions les plus frappantes de cette synergie fonctionnelle dont la pathologie offre de nombreux autres exemples. Un domaine nouveau apparaît : celui de l'étude fonctionnelle du sympthique cervical. Le ganglion stellaire est, en effet, le lieu géométrique de l'innervation vasculaire et trophique du larynx et du poumon ».

C'est dans cette voie qu'il faudra éclairer la pathogénie du larynx tuberculeux encore obscure en bien des points.

CHAPITRE III

# Observations de laryngites tuberculeuses traitées par streptomycinothérapie

OBSERVATION I

D... Fernando, âgé de 34 ans, est hospitalisé en septembre 1947 pour infiltration pulmonaire bilatérale. Il présente à cette époque une cordite gauche avec bourgeonnement au niveau de son tiers antérieur, ainsi qu'une épiglotte épaissie et grignotée sur son bord gauche. Le malade est dysphonique mais ne souffre pas.

En décembre 1947, apparaît une dysphagie intense qui traduit l'augmentation de l'infiltration épiglottique avec ulcération médiane entamant profondément cet organe. Le malade est traité par badigeonnages à la tyrothricine tous les deux jours.

En janvier 1948, l'aspect des lésions a très peu changé, mais l'ulcération est nette, le larynx est sec et la dysphagie s'est atténuée au point de permettre l'alimentation.

En février 1948, l'infiltration persiste au niveau de l'épiglotte et l'ulcération médiane a divisé complètement cet organe.

Nous pratiquons trois séances de galvano-cautérisation au niveau de l'ulcération.

Le malade voit son état laryngé stabilisé pendant quelques semaines.

Le 15 avril, les douleurs reparaissent et semblent correspondre à une nouvelle poussée d'infiltration du côté des aryténoïdes.

Nous essayons immédiatement la streptomycine par voie intra-musculaire à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Le 21 avril, nous notons une diminution considérable de l'infiltration de l'orifice laryngé, la douleur a disparu.

Le 15 mai, l'état est stationnaire et le malade continue son traitement.

Le 20 juin, nous relevons une épiglotte cicatricielle bifide à bord lisse et très peu épaissi, ainsi qu'une légère infiltration de la corde et de la bande ventriculaire gauche; l'endo-larynx est rouge.

Le malade a reçu 63 grammes de streptomycine en quarante-trois jours.

Une vérification faite le 28 septembre nous montre le maintien de l'amélioration antérieurement obtenue.

### Observation II

S... Jean, 36 ans, est hospitalisé le 18 août 1947 pour tuberculose ulcéro-caséeuse excavée de la région sous-claviculaire gauche, symphyse pleuro-péricardique et mal de Pott.

Il est examiné le 6 septembre 1947, en raison d'une dysphonie récente et de dysphagie datant de quelques jours.

Nous relevons un état œdémateux des aryténoïdes et de l'espace inter-aryténoïdien sans ulcération. La glotte est anatomiquement normale mais l'adduction est mauvaise.

La malade est traité par aérosols de pénicilline, puis par badigeonnages de tyrothricine. Son état s'améliore. La dysphagie disparaît, mais l'œdème ayrénoïdien persiste. Il quitte l'hôpital en décembre 1947.

Nous retrouvons notre patient le 1er juillet 1948, avec une dysphagie intense, un très gros œdème inflammatoire qui englobe aryténoïdes, espace inter-aryténoïdien et parties postérieures des bandes ventriculaires, ainsi qu'un aspect en dents de scie des cordes vocales.

Le traitement par la streptomycine est commencé le jour même, à la dose de 1 gr. 50 par 24 heures.

Le 15 juillet, l'œdème laryngé a à peu près complètement disparu, mais l'aspect des cordes vocales n'a pas changé. Il n'y a plus de dysphagie.

Le 27 juillet, l'état local est stationnaire.

Le 12 août, nous ne retrouvons qu'un érythème de l'endo-larynx. Le malade a reçu à cette date 63 gr. de streptomycine.

Le 26 septembre, un dernier examen nous montre la persistance de l'amélioration obtenue.

### Observation III

V... Auguste, 43 ans, est hospitalisé pour infiltration pulmonaire bi-latérale diffuse, le 8 mars 1948.

La malade est dysphonique depuis quelques mois et une dysphagie importante vient de s'installer.

L'examen révèle une infiltration considérable de la bande ventriculaire gauche envahissant la moitié de l'épiglotte, le repli aryténo-épiglottique et l'aryténoïde du même côté. On note également une ulcération bourgeonnante de la bande ventriculaire.

Nous essayons les badigeonnages à la tyrothricine qui semblent atténuer la dysphagie, mais se révèlent sans action sur l'infiltration et l'ulcération.

Le 8 mai 1948, le malade est mis en traitement à la streptomycine (1 g. 50 par 24 heures).

Le 20 mai, l'infiltration a nettement regressé et la dysphagie a disparu dès le troisième jour de traitement.

Le 27 mai, nous ne trouvons plus trace de l'ulcération de la bande gauche.

Le 10 juin, il ne persiste qu'une légère infiltration diffuse de l'hémy-larynx gauche avec une cavité laryngée rouge.

Le malade a reçu 33 grammes de streptomycine en 22 jours.

Le patient quitte l'hôpital au début de juillet et nous sommes sans nouvelles depuis cette époque.

### Observation IV

B... Sylvain, 40 ans, est hospitalisé depuis deux mois pour infiltration diffuse du poumon gauche avec image droite suspecte. Toute tentative de collapsothérapie a échoué.

Nous voyons le malade le 18 juin 1948, en raison d'une dysphonie qui remonte à quelques semaines.

Nous relevons, à cette date, une infiltration inter-aryténoïdienne et glottique; la corde droite présente, dans son tiers postérieur, une ulcération à l'emporte-pièce de son bord libre, surmontée d'un bourgeon du volume d'une lentille.

Le malade est traité par la streptomycine à partir du 15 juin (1 gr. 50 par jour).

Le 8 juillet, la dysphonie s'est atténuée et objectivement nous avons un aplatissement des lésions d'infiltration. Le

bourgeon de la corde vocale droite a disparu, mais il persiste un certain épaississement de l'espace inter-aryténoïdien.

Le malade n'a reçu que 21 grammes de streptomycine, mais des crises d'asthme invétérées l'obligent à quitter la région pendant deux mois.

Un nouvel examen, le 22 septembre, nous montre un larynx érythémateux, sans lésions suspectes.

Le patient aurait présenté deux crises vertigineuses ayant entraîné la chute huit jours après son départ de l'hôpital. S'agit-il d'accident dû à la streptomycine ? Actuellement, nous ne retrouvons aucune perturbation labyrinthique.

### Observation V

T... Frédéric, 37 ans, est hospitalisé, le 12 août 1947, pour infiltration pulmonaire bilatérale.

Le 13 août, le malade présente une dysphonie marquée et l'examen révèle une cordite bilatérale avec grignotage du bord libre des deux cordes, les lésions prédominent toutefois à droite.

Il est traité par la streptomycine (1 gr. 50 par jour) et nous revoyons le malade, le 27 août, avec une dysphonie atténuée et une diminution de l'infiltration des cordes vocales, mais l'aspect en dents de scie persiste.

La streptomycine est arrêtée à 18 grammes.

Un mois plus tard, même aspect laryngé, avec persistance de la dysphonie.

### Observation VI

R... Guido, 42 ans, qui présente une tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, avec bacilloscopie positive, vient à la consultation de laryngologie, le 4 mars 1948, en raison d'une dysphagie importante et de dysphonie remontant à deux mois.

L'examen révèle une énorme infiltration des bandes ventriculaires cachant complètement la glotte avec une ulcération du côté gauche et un œdème aryténoïdien.

Le malade est traité par aérosols de pénicilline pendant quelques jours, puis mis à la streptomycine (1 gr. 50 par jour).

Le 10 avril, la dysphagie a disparu et nous trouvons

une nette diminution de l'infiltration. L'ulcération s'est cicatrisée.

Le 27 juin, la voix a retrouvé un timbre à peu près normal, mais il persiste un certain épaississement des bandes et des aryténoïdes.

Le malade a reçu 115 grammes de streptomycine.

Un examen, le 27 juillet, nous montre un état laryngé stationnaire avec une cavité rouge.

### Observation VII

M... Gaubert, 60 ans, a une tuberculose ulcéro-caséeuse droite, traitée par pneumothorax.

Un examen, le 25 mars 1948, en raison d'un enrouement qui remonte à deux mois, nous révèle une cordite granuleuse bilatérale avec œdème des bandes ventriculaires et de l'espace inter-aryténoïdien.

Le traitement par la streptomycine est commencé le même jour (1 gr. 50 par 24 heures). Une importante réaction vestibulaire apparaît à la fin de la première semaine, mais elle ne nécessite pas d'arrêt.

Le 20 avril 1948, la dysphonie s'est un peu atténuée et la toux du début a disparu. Il persiste, au niveau du larynx, des cordes vocales épaissies, boudinées, mais l'aspect granuleux s'est effacé et il n'y a plus d'infiltration des bandes ventriculaires.

Le malade a reçu 45 grammes de streptomycine.

Un dernier examen, le 10 juillet, nous montre des cordes moins épaissies, mais grignotées sur leur bord libre.

### Observation VIII

B... Bernard, 63 ans, est atteint d'une tuberculose pulmonaire bilatérale à évolution fibreuse. Depuis quelques jours, il a une impression de brûlure cervicale profonde qui est venue se greffer sur une dysphonie remontant à trois mois.

Le 8 juin 1948, nous décelons des lésions au niveau de la commissure antérieure s'étendant de la base de l'épiglotte au troisième anneau trachéal, sous forme d'un placard infiltré, avec érosion en coup d'ongle à la surface.

Le 10 juin, le traitement à la streptomycine commence (1 gr. 50 par jour).

Le 24 juin, les douleurs ont disparu et la dysphonie s'est améliorée, mais l'infiltration persiste sans aucune trace d'ulcération.

Le 8 août, l'infiltration s'est aplatie, laissant un placard rouge.

Le 17 août, nous notons une tuméfaction rouge de la commissure antérieure.

Le malade a reçu 90 grammes de streptomycine.

Le 30 septembre, le larynx est complètement nettoyé, on ne retrouve plus aucune infiltration; il ne persiste qu'un léger érythème.

### Observation IX

*(Communiquée par M. le professeur* Calvet)

L... Marius, 47 ans, est hospitalisé pour infiltration diffuse du sommet droit. Il consulte, le 1er août 1948, en raison d'une légère dysphagie.

L'examen nous révèle un pharynx très rouge et au niveau du larynx un œdème aryténoïdien avec une ulcération de la dimension d'une pièce de 50 centimes sur le bord gauche de la langue.

Le traitement par la streptomycine commence le jour même (1 gr. 50 par 24 heures).

Le 12 août, le malade ne ressent ni douleur ni gêne et nous constatons la régression de l'œdème aryténoïdien ainsi que l'aplatissement de l'ulcération linguale.

Le 19 août, l'ulcération de la langue est cicatrisée, mais le larynx reste rouge avec une région aryténoïdienne un peu épaissie.

Le malade a reçu 21 grammes de streptomycine.

Un dernier examen, le 25 septembre, montre l'intégrité de la langue et la persistance d'un érythème pharyngo-laryngé.

### Observation X

F... Irène, 28 ans, présente des lésions pulmonaires bilatérales et une dysphagie récente, qui amène la malade à notre consultation le 5 juin 1948.

L'examen montre une infiltration œdémateuse et rouge de tout le rebord de l'orifice supérieur du larynx, sans ulcération.

Le traitement mycothérapique est institué le même jour (1 gr. 50 par 24 heures).

Le 10 juin, la dysphagie a disparu, mais le larynx reste rouge et l'œdème n'a pas complètement régressé.

L'apparition d'une stomatite ulcéro-nécrotique nous oblige à arrêter la streptomycine pendant une semaine.

Le 17 juin, les lésions gingivo-jugales sont complètement guéries et le traitement peut être repris aux doses précédentes.

Le 8 juillet, il n'y a plus d'œdème laryngé.

La malade a reçu, au total, 51 grammes de streptomycine.

Un dernier examen, le 15 septembre, montre que l'amélioration laryngée s'est maintenue jusqu'à cette date.

### Observation XI

J... Angèle, âgée de 36 ans, a une infiltration pulmonaire excavée bilatérale.

Nous voyons la malade, le 8 juillet 1948, pour un état dysphonique avec impression de cuisson au fond de la gorge.

L'examen montre un vestibule laryngé très rouge avec œdème circulaire de l'orifice supérieur de l'organe. Le pharynx est également vernissé et nous relevons un semis de granulations grisâtres très suspectes sur l'amygdale gauche et le pilier antérieur du même côté.

La malade est mise en traitement par la streptomycine à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Le 29 juillet, nous observons un nettoyage complet du pharynx et de l'amygdale avec toutefois persistance de l'érythème. L'œdème laryngé a régressé à peu près complètement.

Le 12 août 1948, larynx et pharynx sont rouges, mais sans éléments suspects.

La malade a reçu 50 grammes de streptomycine.

Le 10 septembre, nouvelle dysphagie et nouveaux éléments granuleux suspects sur la paroi postérieure du pharynx, qui motivent la reprise du traitement.

Le 30 septembre 1948, les lésions ont complètement disparu; il ne persiste qu'un érythème diffus pharyngo-laryngé.

Nous poursuivons le traitement.

### Observation XII

B... René, 46 ans, est hospitalisé pour infiltration du sommet pulmonaire droit.

Le malade est examiné le 1er août 1948, en raison d'une légère dysphonie et surtout de douleurs spontanées au fond de la gorge.

Nous notons : un érythème pharyngé avec pilier épaissi du type pharyngite chronique hypertrophique. Sur le pilier antérieur gauche, le bord libre du voile et l'amygdale du même côté existe un semis de granulations jaunâtres très suspect.

Le larynx est rouge et la région aryténoïdienne infiltrée dans son ensemble.

Le traitement par la streptomycine est institué à la dose de 1 gr. 50 par jour.

Le 12 août, la dysphonie et la douleur ont disparu, mais l'érythème pharyngo-laryngé persiste ainsi que l'infiltration aryténoïdienne.

Le malade accuse quelques phénomènes vertigineux.

Le 19 août, l'infiltration aryténoïdienne s'efface.

Le 10 septembre, l'aspect anatomique est normal, en dehors d'une rougeur diffuse de la muqueuse pharyngo-laryngée.

Le malade a reçu 50 gr. 50 de streptomycine.

### Observation XIII

(*Communiquée par M. le professeur* Calvet)

Mme K..., âgée de 40 ans, qui a été opérée en janvier 1947 d'une tumeur maligne du poumon, vient consulter à la clinique d'O.R.L., le 14 avril 1948, pour angine persistant depuis un mois.

L'examen révèle une granulie pharyngo-laryngée avec éléments productifs très abondants, au niveau du vestibule laryngé de la paroi postérieure du pharynx et du voile.

La malade est adressée immédiatement au sanatorium où un cliché montre l'existence de lésions pulmonaires du même type.

Le traitement par la streptomycine commence le 2 mai, à raison de 1 gr. 50 par jour.

Le 13 mai, les douleurs ont complètement disparu et la température a marqué une chute vers 37° 5.

Les lésions granuliques pharyngo-laryngées sont effacées complètement et la muqueuse est devenue pâle. Le pourtour de l'orifice supérieur du larynx reste néanmoins épaissi et infiltré, surtout en avant, sur le bord libre de l'épiglotte et, en arrière, au niveau des aryténoïdes.

Nous relevons, en outre, l'existence de deux petites adénopathies sensibles et dures de la chaîne jugulaire gauche.

Le 3 juin, l'infiltration laryngée a diminué, mais l'adénopathie cervicale augmente de volume et devient très douloureuse.

Le 24 juin, l'état laryngé est stationnaire, mais l'adénopathie est devenue fluctuante et une ponction révèle l'existence d'un pus amicrobien.

Le malade a reçu 80 gr. de streptomycine.

Au début de juillet, la patiente fait une brusque poussée fébrile, son état s'altère rapidement, bien qu'aucune lésion nouvelle ne soit apparue au niveau du larynx ou des poumons et elle décède à la fin du mois.

### Observation XIV

*(Communiquée par le docteur* Lo)

S... Henri, 44 ans, présente une infiltration excavée des deux sommets pulmonaires depuis six mois, sur laquelle la collapsothérapie a échoué.

Le malade est vu, le 4 septembre 1947, en raison d'une dysphonie récente et l'examen révèle une bacillose laryngée infiltrante avec œdème aryténoïdien et végétations en choufleur sur les deux cordes vocales. Il n'y a qu'une légère dysphagie.

Nous décidons d'intervenir par galvano-cautérisation et quatre séances, espacées chaque fois d'une semaine, réduisent les lésions.

Un examen bronchoscopique, fait un mois plus tard, ne révèle qu'une sténose inflammatoire de la bronche inférieure droite.

Ce malade est néanmoins mis en traitement par la streptomycine à raison de 2 gr. par jour pendant 54 jours.

Un syndrome vertigineux s'installe après 30 jours de cette thérapeutique et persiste jusqu'à l'arrêt de l'antibiotique.

La température s'est stabilisée autour de 37°.

A la fin du traitement, le larynx montre la persistance de l'œdème aryténoïdien, mais, par contre, les végétations des

cordes vocales ont disparu et ces dernières apparaissent dures, cartonnées, limitant un orifice glottique qui semble rétréci.

En mai 1948, une nouvelle poussée thoracique apparaît et la streptomycine est reprise à 2 grammes par jour pendant 50 jours, cette fois sans vertiges.

Le malade a reçu au total 208 gr. de streptomycine.

Le 20 septembre, un dernier examen laryngé montre un léger œdème aryténoïdien, des cordes vocales rigides et peu mobiles et, au niveau de la région sous-glottique, une ulcération du diamètre de 1 cm. environ, située sur la face antérieure de la trachée.

### Observation XV

*(Communiquée par M. le professeur* Tapie)

M... Christiane, âgée de 7 ans, est hospitalisée en décembre 1947 pour laryngite tuberculeuse à forme dysphagique au décours d'une primo-infection grave, survenue en janvier 1947.

A cette époque, la cuti était phlycténulaire. La radiographie montrait un chancre d'inoculation para-hilaire droit. Adénopathie de la chaîne jugulaire (ganglion rétro angulo-maxillaire), avec périadénite importante.

A l'entrée, l'examen O.R.L. montre des lésions massives ulcéro-infiltrantes de l'épiglotte.

La malade reçoit 20 gr. de streptomycine en un mois, à raison de 0 gr. 8 par jour.

A la suite de ce traitement, on note une grosse amélioration de l'état général (température et poids), de l'adénopathie cervicale et de l'image thoracique. L'examen O.R.L. montre une amélioration des lésions anatomiques du larynx. La dysphagie avait disparu en quelques jours.

En avril 1948, reprise du traitement; la malade reçoit 15 gr. de streptomycine, à raison de 0 gr. 8 par jour.

A la suite de cette deuxième cure, l'examen O.R.L. montre des lésions d'aspect cicatriciel de la moitié droite de l'épiglotte, ressemblant à des cicatrices de lupus.

Cette malade a reçu une dose totale de 35 gr. de streptomycine. Les radiographies n'ayant montré aucun foyer ulcéro-infiltrant susceptible d'infecter directement la muqueuse laryngée, il faut envisager une propagation par voie sanguine.

### Observation XVI

*(Communiquée par M. le professeur* Tapie)

P... Henri, âgé de 24 ans, est hospitalisé en juin 1948 pour tuberculose miliaire des poumons avec image radiologique typique. Il présente, en outre, une dysphagie importante pour tous les aliments et une dysphonie.

A l'examen O.R.L., pratiqué à l'entrée, on note un semis de granulations sur le voile du palais, sur la partie postérieure du pharynx et sur les amygdales. Ces granulations sont confluentes, blanchâtres, de la grosseur d'une tête d'épingle, sur une muqueuse rouge. On pose le diagnostic de maladie d'Isambert.

Il existe des adénopathies dures, mobiles, sous-angulo-maxillaires et jugulaires.

Le 28 juin et jusqu'au 12 août, le malade est traité avec la streptomycine, à la dose de 1 gr. 50 à 2 gr. par jour; dose totale : 78 gr.

Dès les premiers jours, les granulations disparaissent. On note une légère infiltration velo-palatine, de l'épiglotte, des bandes ventriculaires et des aryténoïdes. Cordes vocales normales. La dysphagie et la dysphonie sont très améliorées.

Le 11 août, l'épiglotte est encore infiltrée et on note une petite ulcération sur sa face endo-laryngée. Disparition complète de la dysphagie et de la dysphonie.

A partir du 23 août, et en raison de son état pulmonaire, le malade reçoit un deuxième traitement à la streptomycine; de nouveau 78 gr. à raison de 1 gr. 50 par jour.

A sa sortie, le 16 octobre 1948, on note un larynx d'aspect normal, en dehors de la petite ulcération non sécrétante de la face postérieure de l'épiglotte.

Le malade a retrouvé sa voix normale et mange bien; il a reçu en tout 156 gr. de streptomycine.

### Observation XVII

*(Communiquée par M. le professeur* Tapie)

F..., Jean-Gabriel, âgé de 21 ans, est hospitalisé en janvier 1948, pour tuberculose miliaire aiguë, compliquée de maladie d'Isambert (docteur Cave).

L'examen O.R.L., pratiqué à l'entrée du malade, précise ce diagnostic en montrant un semis de granulations sur les amygdales et le voile du palais, dont la muqueuse

est rouge. Quelques ulcérations sur les amygdales et le pharynx confluent en un point sur l'amygdale gauche.

La voie est enrouée, sans aphonie. La dysphagie est très importante, avec jetage nasal.

Streptomycinothérapie : 1 gr. 50 par jour. Du 22 janvier au 16 février, le malade reçoit 37 gr.

En l'espace de 48 heures, les granulations s'effacent, la dysphagie s'améliore très sensiblement. Dans les jours qui suivent, on assiste au nettoyage complet des lésions pharyngées et à la disparition de la dysphagie. Il persiste une légère dysphonie.

Le malade quitte l'hôpital, le 23 février, avec un larynx apparemment guéri et un état général très amélioré. Sa voix est redevenue normale en avril seulement.

Le 22 juin, le malade est à nouveau hospitalisé pour syndrome méningé fébrile, qui nécessite la reprise de la streptomycine pendant plusieurs mois. Fin octobre, le malade avait reçu 255 gr., à raison de 2 gr. par jour.

Il n'y a pas eu de rechute laryngée.

Dans cette observation, la streptomycine a provoqué une transformation vraiment spectaculaire des lésions de granulie pharyngo-laryngée.

En juillet, après quelques semaines de traitement à 2 gr. par jour, le malade a accusé une hypoacousie légère, des vertiges et une impression de voile devant les yeux.

### Observation XVIII

(*Communiquée par M. le professeur* Tapie)

G... Georgette, âgée de 22 ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale depuis octobre 1946.

Elle entre le 16 septembre 1948 à l'hôpital de Purpan, pour recrudescence des signes pulmonaires accompagnée de dysphagie intolérable et de dysphonie importante.

L'examen O.R.L., pratiqué le jour de son entrée, montre un larynx très infiltré, très sécrétant. Lésions infiltro-œdémateuses, paraissant prédominer au niveau de l'hémi-larynx gauche (corde vocale gauche et bande ventriculaire). L'abondance des sécrétions empêche de voir l'hémi-larynx droit.

La malade est mise en traitement par la streptomycine à la dose de 2 gr. par jour. Du 16 septembre au 18 octobre, elle reçoit 64 gr.

Dès le deuxième jour de traitement, la dysphagie est améliorée; la malade peut boire et s'alimenter.

Le 26 septembre, on note une très grosse amélioration par rapport à l'examen précédent. Larynx moins sécrétant. L'épiglotte reste infiltrée, ainsi que les bandes ventriculaires. Pas d'ulcérations. Amélioration fonctionnelle concomitante.

Le 29 octobre, il persiste une infiltration dure, diffuse de tout le vestibule laryngé. Il n'y a pas de dysphagie, mais la dysphonie et la dyspnée ont repris depuis l'arrêt du traitement. La température remonte à 38°5.

### Observation XIX

(*Communiquée par le docteur* Gayral)

L... Gérard, âgé de 15 ans, est hospitalisé, le 9 juin 1948, pour état méningé fébrile apparu au décours d'une primo-infection avec image radiologique nette. Gros tubercule choroïdo-rétinien de l'œil gauche.

Le 12 juin, le malade se plaignant d'une dysphagie apparue récemment, on pratique un examen O.R.L. Cet examen révèle la présence de granulations typiques d'Isambert sur le voile du palais, les piliers et la paroi postérieure du pharynx. On compte une trentaine de vésicules claires. La muqueuse est rouge, tomenteuse.

La température, qui n'avait pas dépassé 38°, monte à 40° pendant quelques jours.

Le 12 juin, on injecte 50.000 unités de pénicilline toutes les trois heures.

Le 13 juin, la streptomycinothérapie est instituée à raison de 1 gr. 50 par jour, jusqu'au 25 juin; soit une dose totale de 18 gr.

Dès le 15 juin, on assiste à une amélioration progressive des symptômes généraux et à une reprise de l'appétit par diminution de la dysphagie.

L'examen O.R.L. révèle un nettoyage complet, total, de toute la gorge. Il persiste encore une rougeur diffuse de la muqueuse pharyngée. On continue la streptomycine en raison de l'hypoglycorachie.

### Observation XX

*(Communiquée par le docteur* Cohen *directeur du Sana des Etudiants)*

G..., Berthe-Hélène, 26 ans.

Tuberculose bilatérale évoluant depuis la primo-infection survenue en 1945. Pneumothorax double en 1946; section de brides bilatérales.

En avril 1947, douleurs laryngées. A l'examen, infiltration de l'hémi-épiglotte droite, avec ulcération ovalaire. Infiltration du sinus piriforme correspondant. Aryténoïdes et cordes vocales ne semblent pas encore touchées.

Le 7 mai 1947, un nouvel examen laryngé montre une extension grave de type granulique à tout l'hémi-larynx droit et aux deux tiers de l'épiglotte. Instillation d'huile scuroformée, donnant une légère amélioration des douleurs et de la dysphagie.

Cependant, étant donné l'atteinte sérieuse et la dysphagie qui entrave l'alimentation, la malade est orientée sur le service du professeur Sédallian, à Lyon, pour un traitement par la streptomycine.

Du 15 mai 1947 au 7 juillet 1947, séjour à l'hôpital de la Croix-Rousse : 69 gr. de streptomycine en tout.

Le résultat sur le larynx est remarquable. Dès fin mai, la dysphagie diminue, ainsi que l'infiltration des deux aryténoïdes.

Au milieu de juin, l'infiltration continue à diminuer, surtout au niveau de l'épiglotte et de l'aryténoïde gauche.

Au début de juillet, la voix est presque normale, l'épiglotte est cicatrisée. Il persiste simplement une infiltration de l'aryténoïde droit, sans ulcération. Les deux cordes vocales sont normales. L'aspect de semoule a disparu.

Par contre, il existe des troubles vertigineux très marqués, empêchant la marche, et persistant même dans la position couchée. Hypoexcitabilité très nette.

La malade revient au sanatorium le 7 juillet 1947. L'état général s'améliore peu à peu, et les vertiges commencent à s'estomper.

En septembre 1947, un examen du docteur Piaget révèle une légère infiltration de l'aryténoïde gauche sans ulcération.

En mars 1948, le larynx est tout à fait normal. Il persiste simplement quelques troubles vertigineux encore assez marqués.

### Observation XXI

*(Communiquée par le docteur* Cohen, *directeur du Sana des Etudiants)*

G... Jean, 22 ans.

Longue histoire de tuberculose datant de 1940; atteinte totale des deux poumons, avec signes de fibrose, sérieuse mais peu évolutive.

En avril 1941, laryngite avec ulcération de la corde vocale gauche. Amélioration à la suite d'un double pneumothorax.

En 1946, à l'entrée au sanatorium, l'examen du larynx ne montre aucun signe évolutif, mais des cordes vocales à aspect dépoli, et une corde vocale gauche boudinée.

En octobre 1946, accentuation de la laryngite; apparition d'un bourgeon suspect. En décembre, grosse poussée évolutive avec œdème bilatéral des aryténoïdes et large ulcération de l'aryténoïde droit; transfert en plaine.

Le 10 juillet 1947, le malade est transféré à Lyon dans le service du professeur Sédallian, pour traitement streptomycinique (1 gr. 50 par jour). Dose totale : 40 gr.

Amélioration en une semaine avec transformation de l'état général. La voix reste toujours sourde, mais beaucoup plus perceptible. La dysphagie disparaît.

Retour au sanatorium le 6 septembre 1947. A l'examen laryngologique, les deux cordes vocales sont encore rouges, granitées, crénelées sur leur bord interne; ulcération à la face interne de l'aryténoïde gauche.

A l'examen du larynx, le 10 décembre (docteur Piaget), on note : grosse amélioration. La cicatrisation de l'ulcération aryténoïdienne est presque totale. Les cordes vocales sont encore dépolies, mais les crénelures ont disparu.

Le malade subit une seconde cure de streptomycine (77 gr.) à fortes doses : maximum, 3 gr. par jour.

Cette cure était motivée par les signes pulmonaires et non par les signes laryngés.

On note, le 7 juillet 1948 : les cordes vocales sont pratiquement normales. Les aryténoïdes sont encore un peu plus volumineux que la normale. Il n'y a qu'un œdème pâle, sans aucune ulcération. La voix est beaucoup perceptible, tout en restant un peu rauque. L'état général est amélioré. Le poids reprend sensiblement.

A noter que l'action de la streptomycine sur l'état pulmonaire a été nulle.

*
* *

Ces deux derniers résultats sont excellents : la première malade, notamment, était condamnée à l'inanition sans la streptomycine, et le second aurait certainement succombé aux progrès de la laryngite.

Les troubles occasionnés par la streptomycine ont été très marqués chez la première malade, qui a été longtemps vertigineuse et a souffert de bourdonnements d'oreilles; il est vrai qu'il s'agissait d'une malade en équilibre psychique douteux, avec tendance à la psychasthénie. Elle est actuellement complètement remise de ses troubles.

CHAPITRE IV

# Bilan des observations

I. — Conduite du traitement. Posologie.

Avant d'analyser les résultats de nos observations, il nous paraît indispensable de préciser les modalités du traitement appliqué.

Les solutions de streptomycine ont toujours été administrées par voie parentérale, en injections intramusculaires.

La dose journalière a été de 1 gr. 50 à 2 gr., répartie en quatre injections. Les doses totales injectées varient de 12 gr. à 220 gr. pour des périodes qui vont de quelques jours à plusieurs mois.

Dans la plupart des cas, une seule série d'injections a été suffisante; trois cas seulement nécessitèrent une reprise du traitement (observations XI, XIV, XV).

Nous n'avons pas employé la streptomycine en aérosols seuls ou associés à la voie intra-musculaire. En raison de la faible quantité de produit dont nous disposions, nous l'avons utilisé par la voie la plus active. Il semble, en effet, que les aérosols de streptomycine soient peu efficaces et irritants pour la muqueuse pharyngé et bronchique. (*Council of Pharmacy*, Saint-Louis, octobre 1947.)

Ceci est regrettable, non seulement à cause de l'économie du produit qui aurait été réalisée, mais aussi parce que la faible absorption de streptomycine par l'arbre trachéo-bronchique aurait réduit sa toxicité.

Le grand problème thérapeutique est de savoir à quelle date on peut arrêter les injections de streptomy-

cine. C'est une question qui se pose également pour les localisations tuberculeuses autres que celles du larynx.

Faut-il attendre la restitution anatomique ou l'état cicatriciel de l'organe ? Cela semble difficile, car d'une part certaines infiltrations diminuent très lentement, et nous avons vu, d'autre part, des lésions continuer à régresser après arrêt du traitement (obs. VIII).

### II. — Modification des signes fonctionnels.

C'est sur les signes fonctionnels que la streptomycine nous a donné les résultats les plus spectaculaires et les plus rapides, comme l'ont signalé Calvet, L. Morel et Claux, dans leur communication à la Société Française d'O.R.L., Paris, octobre 1948.

L'antibiotique a toujours entraîné l'amélioration sensible et souvent la disparition complète de la dysphagie et de la dysphonie.

1° Symptôme très pénible et qui a sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire une incidence si grave par la sous-alimentation qu'elle entraîne, la dysphagie a disparu chez tous nos malades en l'espace de quelques jours, parfois en 48 heures. Les malades ont pu s'alimenter normalement et reprendre du poids.

Pourtant cette rapide disparition de l'élément douloureux n'est pas accompagnée d'une modification parallèle des lésions anatomiques. Il faut en conclure avec Myerson que ce n'est pas l'ulcération tuberculeuse qui cause la douleur, mais l'infection secondaire.

2° La dysphonie s'améliore plus lentement que la dysphagie. Cette amélioration est moins constante et moins durable. Ce symptôme existait chez 17 de nos malades. Nous avons noté sa disparition dans 4 cas et son amélioration dans 13 cas.

La voix reste souvent sourde, un peu rauque, mais est redevenue normale dans plusieurs cas.

III. — Modification des lésions anatomiques.

La streptomycine a toujours exercé une action favorable sur les lésions tuberculeuses proprement dites. Dans l'ordre chronologique, cette influence se manifeste d'abord sur l'hypersécrétion, puis sur les lésions ulcératives et infiltrantes.

1° Très rapidement, l'abondante sécrétion des lésions tuberculeuses diminue, puis disparaît. Le larynx devient propre, net et comme asséché. Ce nettoyage des lésions superficielles, exsudatives, permet de pratiquer un examen laryngoscopique plus précis et de mieux reconnaître les lésions sous-jacentes;

2° Les ulcérations se détergent ensuite de leur enduit. Elles deviennent nettes, puis se comblent et se cicatrisent souvent en quelques jours avec recouvrement épithélial (obs. I, III, IV, VIII, XX et XXI).

3° Après avoir marqué une régression rapide au début du traitement, les lésions d'infiltration et d'œdème semblent diminuer plus lentement par la suite (obs. II, V, VII, VIII, X et XVIII).

Ce n'est que dans de rares cas (obs. X, XVII, XX) que nous avons pu assister à une apparente guérison des lésions anatomiques avec *restitutio ad integrum* du larynx.

En général, après la régression des lésions, nous avons vu la persistance d'un érythème laryngé avec impression d'une muqueuse épaisse, comme cela s'observe au cours des pharyngo-laryngites chroniques hypertrophiques.

Dans un cas, avec atteinte de l'épiglotte (obs. XV), les lésions cicatricielles rappelaient les cicatrices du lupus.

Des cicatrices sténosantes du larynx ont été signalées comme séquelles du traitement mycothérapique des tuberculoses laryngées, en particulier par Soulas et Guillon. Notre malade n° XIV présente actuellement une glotte dure qui semble rétrécie.

## IV. — Modification d'après les formes cliniques.

Il ressort de nos observations que les formes aiguës sont plus influencées par le traitement que les formes sub-aiguës ou chroniques.

La maladie d'Isambert, granulie aiguë pharyngo-laryngée, dont nous rapportons six cas, évolue vers la guérison, alors que sans la streptomycine son pronostic fatal est la règle (obs. XI, XII, XIII, XVI, XVII, XIX).

Par contre, chez une malade traitée par mycothérapie, en raison de son état pulmonaire, il n'a été observé aucune modification sur un vieux fibro-tuberculome d'une corde vocale, qui a nécessité une intervention chirurgicale.

Les résultats diffèrent encore selon la localisation. Il semble que les lésions sus-glottiques s'améliorent plus vite et mieux que les lésions glottiques : les cordes vocales restent souvent infiltrées et déformées.

## V. — Pronostic.

1° Grâce à la streptomycine, le pronostic immédiat est nettement amélioré dans les formes classiques de la tuberculose laryngée. Il est complètement transformé en ce qui concerne la maladie d'Isambert.

2° Pour juger du pronostic éloigné, il ne faut pas perdre de vue le parallélisme entre lésions pulmonaires et laryngées, le larynx s'améliorant en fonction du recul des lésions pulmonaires.

Or, la streptomycine rompt fréquemment ce parallélisme : active sur le larynx, elle améliore peu ou pas du tout le poumon sous-jacent (obs. XVI, XVII, XXI).

Dans ces conditions, le bénéfice de l'amélioration laryngée peut-il être longtemps conservé ? Nos observations ne remontent qu'à six mois en moyenne et ne nous permettent pas de nous prononcer sur ce point.

Signalons cependant deux récidives : la malade

n° XI, chez laquelle nous avons dû reprendre le traitement en raison d'une nouvelle poussée à allure granulique, et le n° XIV, qui a fait une localisation trachéale haute.

Bon nombre de nos malades ont conservé une expectoration bacillifère après traitement. Cette constatation nous entraîne à les garder sous une surveillance périodique, car une récidive paraît toujours possible. Il faut faire des réserves quant à la durée de la guérison laryngée.

Malgré les résultats rapides et brillants au point de vue fonctionnel, la tuberculose du larynx reste indirectement sous la dépendance de la thérapeutique phtisiologique, qui doit compléter, dans beaucoup de cas, l'action de la streptomycine sur les lésions du poumon.

## VI. — Toxicité.

Nous avons noté quelques incidents au cours de la streptomycinothérapie, mais sans gravité.

Cinq de nos malades ont présenté des phénomènes labyrinthiques avec vertiges (obs. IV, VII, XII, XIV, XX).

Ces incidents sont apparus vers le dixième jour du traitement, soit après administration d'une dose de 15 gr. environ.

Un de ces malades n'a présenté aucune réaction vestibulaire à la reprise du traitement avec de fortes doses.

Une patiente a fait une gingivo-stomatite ulcéreuse qui a nécessité l'arrêt de la streptomycine pendant huit jours; par la suite, le traitement a été repris aux mêmes doses sans nouvel incident (obs. X).

Un malade a présenté une hypoacousie légère accompagnée de vertiges après quelques semaines de traitement, à raison de 2 gr. par jour (obs. XVII).

Quelques malades, en outre, ont accusé des troubles gastriques avec vomissements, mais sans état vertigineux.

A la suite de ses travaux relatifs à la toxicité de la streptomycine, M. le professeur Montandon, de Genève,

a bien voulu nous communiquer dernièrement ce qui suit :

« Il semble bien que la streptomycine exerce une action particulièrement nocive sur l'appareil cochléo-vestibulaire et en premier lieu sur le nerf vestibulaire, rappelant de manière frappante, bien qu'il n'y ait là qu'une simple analogie, celle de certains poisons exceptionnels du groupe de l'arsacétine, qui ont une affinité élective pour le ganglion de Scarpa et les fibres nerveuses qui en émanent. En effet, les lésions que nous avons enregistrées ne sont pas toujours du type périphérique et l'atteinte isolée de la fonction vestibulaire, en l'absence de trouble cochléaire, aux doses moyennes, permet d'exclure l'éventualité d'une labyrinthite, par exemple d'une labyrinthite méningogène.

« Selon toute apparence, la streptomycine est toxique pour le système nerveux et, en particulier, pour l'organe sensoriel vestibulo-cochléaire. »

D'après Farrington, il est difficile de préciser si les accidents de la streptomycinothérapie sont dus aux impuretés ou au produit bactérien lui-même. Le mécanisme des troubles vestibulaires n'a pas été établi.

Le siège de l'action du produit est sans doute central, car l'atteinte est bilatérale et symétrique.

Pratiquement, à la dose journalière de 1 gr. 50, dose active dans la bacillose laryngée, la streptomycine est d'une toxicité basse, mais non complètement inoffensive.

## VII. — Possibilité de guérison.

Pouvons-nous parler de guérison ? La réponse à une pareille question est difficile, car on observe indiscutablement des cicatrisations d'ulcérations et des résorptions d'infiltrations, mais jamais nous n'avons vu, après traitement, un larynx reprendre un aspect absolument normal. Cependant, des états cicatriciels vrais ont été publiés.

Il paraît logique de penser, surtout avec ce que

nous savons des autres localisations bacillaires, méningitiques en particulier, qu'il peut toujours rester un foyer micro-nodulaire caché et somnolent, en attendant de repartir ou encore qu'un nouvel ensemencement laryngé, à point de départ pulmonaire, peut se reproduire.

La streptomycine agit sur les microbes de la même façon que les sulfamides ou la pénicilline, c'est-à-dire par effet bactériostatique, bactériolytique et bactéricide. L'expérimentation a montré *in vitro* qu'une concentration de 1 microgramme au $cm^3$ de streptomycine arrête la multiplication du bacille de Koch, mais il faut 50 microgrammes de ce produit pour tuer le germe en question. Nous savons qu'il est à peu près impossible d'obtenir, chez l'homme, des concentrations sanguines supérieures à 20 microgrammes au $cm^3$ du produit, donc très inférieures au taux bactéricide.

*
* *

Par la disparition rapide des signes fonctionnels et en particulier de la dysphagie, la streptomycine permet aux malades de reprendre une alimentation normale et de mieux lutter contre leur infection.

Mais il faudra d'autres résultats et un recul plus important pour pouvoir affirmer la guérison de la tuberculose laryngée.

Dans le champ d'une chimiothérapie anti-tuberculeuse, jusqu'ici bien décevante, la streptomycine apparaît comme le premier médicament actif contre le bacille de Koch et sa localisation laryngée.

Elle permet, pour l'avenir, de grands espoirs motivés par des succès expérimentaux indéniables et par des faits cliniques encourageants, comme il ressort des résultats que nous avons rapportés.

# CONCLUSIONS

I. — Des doses journalières de streptomycine de 1 gr. 50 à 2 gr., poursuivies pendant un mois environ, améliorent très sensiblement la laryngite bacillaire.

II. — On constate la disparition de la dysphagie en quelques jours et de la dysphonie en quelques semaines.

III. — Les infiltrations, ulcérations, végétations disparaissent à leur tour en laissant une muqueuse épaissie, parfois une sténose.

IV. — Les meilleurs résultats sont obtenus dans les formes aiguës de l'affection (maladie d'Isambert).

V. — Aux doses précitées, la streptomycine est peu toxique.

VI. — Le pronostic immédiat est transformé. Il semble que le pronostic éloigné reste sous la dépendance de l'évolution pulmonaire.

VII. — Nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour parler de la guérison de la laryngite bacillaire par la streptomycine. Nous pouvons du moins affirmer une amélioration très sensible et, espérons-le, durable.

# BIBLIOGRAPHIE

Principaux ouvrages consultés :


**ABAZA.** — La streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. Doin, 1947.

**S. T. ALLISON.** — Traitement de la tuberculose par la streptomycine. Am. Rev. of tuberculosis, 6 décembre 1947.

**AUERBACH.** — Laringeal tuberculosis. Archives of otolaryng., août 1946.

**R. BENDA, G. LUDMER.** — Adrénaline locale dans le traitement de la tuberculose laryngée. Annales O.R.L., mars 1948.

**E. BERNARD.** — Rapport à la première journée française de la streptomycine. Paris, 29 juillet 1947, in Revue de la tuberc., n° 7, août 1947.

**E. BERNARD, A. LOTTE.** — Traitement de la tuberculose laryngée par la streptomycine. Revue de la tuberculose, n° 3, avril 1948.

**E. BERNARD, G. ARNAUD.** — Sur 70 cas de pharyngo-laryngite tuberculeuse, traités par la streptomycine, in Annales O.R.L., octobre 1948.

**M. BLACK et BOGEN.** — Streptomycin in tuberculous laryngitis. The Am. Rev. of tuberculosis, n° 5, 1947.

**BLACK.** — Laryngite tuberculeuse. Am. rev. tub., n° 4, 1948.

**P. BOURGEOIS. J. FOUQUET.** — La streptomycine. Enquête de la « Vie Médicale », n° 3, avril 1948.

**J. CALVET, L. MOREL, J. CLAUX.** — De l'emploi d'antibiotiques dans le traitement des laryngites bacillaires. (Congrès O.R.L., octobre 1948.)

**R. CAUSSE, M^lle GONDET, B. VALLANCIAN.** — Action vestibulaire de la streptomycine au point de vue expérimental. Société Fse d'O.R.L., Paris, 1948.

**CHAUVET, Y. GOBAT.** — Streptomycine dans la tuberculose. Schweizenische Medizinische Wochenschrift. Basel., 13 sept. 1947.

**Mc. DERMOTT.** — Toxicité de la streptomycine. Am. J. Médecine, 1947, 2. N° 5, 491-500.

**DUCHE.** — Streptomycine en tant qu'agent thérapeutique. Presse Médicale, 15 mai 1948.

**R. P. FARRINGTON.** — Toxicité de la streptomycine. Journal Am. Méd. Ass., n° 8, 1947.

**FIGI, HINSHAW.** — Traitement laryngite tuberc. par streptomycine ; rapport d'un cas. Proceed. Staf. Meet. ,Mayo Clinic, 21 mars 1946.

**FORNARA.** — La streptomycine. Minerva Medica, 3 février 1947, in Sem. Hôp. Paris, 28 novembre 1947.

**FOWLER** et **SELIGMAN.** — Otic complications of streptomycin therapy. J. A. M. A., 11 janvier 1947.

**GENNES (de)** et **MINNE.** — La streptomycine. Presse Méd., 22 mars 1947 (contient la bibliographie américaine).

**GIGNOUX.** — La streptomycine dans le traitement des granulies pharyngo-laryngées. Soc. Fse O.R.L., Paris, 1948.

**GIRAUD, BALMES.** — Traitement des laryngites tuberculeuses par infiltration sino-carotidiennes. O.R.L, Internat., janvier 1948.

**GIULIANI.** — La streptomycine. La diagnosi. Naples, 7 juillet 1947.

**GUILLON, CAUSSE, BOUTIER.** — Action vestibulaire de la streptomycine au point de vue clinique. Soc. Fse O.R.L., Paris, 1948.

**GUILLON.** — Séquelle cicatricielle post. strepto. d'une tuberculose ulcéreuse laryngée. Annales O.R.L., juillet 1948.

— Effets analgésiques de la pénicilline en aérosols sur la laryngite tuberculeuse. O.R.L. Inter,, octobre 1947.

**GUILLON** et **FOUQUET.** — Strepto. in tub. laryngée. Congrès O.R.L. octobre 1947.

**GRIMAUD.** — Le traitement streptomycinique des lésions tuberculeuses du pharynx et du larynx. Soc. Fse O.R.L., Paris, 1948.

**HINSHAW, FELDMAN.** — Traitement de la tuberculose par la streptomycine : 100 cas. J. A. M. A., 30 novembre 1946.

**KEEFER.** — Indications, résultats et accidents de la streptomycine. (Congrès Inter. de pédiatrie de New-York, 17 juillet 1947), in Presse Méd., 6 décembre 1947.

— La streptomycine. The Am. Journal of Med., 5 mai 1947.

— The effects of strepto. on tuberc. in man. (Report of council of pharmacy. Saint-Louis, octobre 1947), in J. A. M. A., 8 nov. 1947.

**KLOTZ.** — Aérosols et voies aériennes sup.. Gazette des Hôpitaux. 20 septembre 1947.

**La Presse Médicale**, 21 fév. 1948. **Premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine.**

**LE LOURD.** — **Trait. tuberc. laryngée par infiltration des sinus carotidiens.** Presse Méd., n° 38, 1945.

**LEVADITI.** — **Streptomycine**, in Presse Méd., n° 48, 5 octobre 1946.

— **Streptomycine**, in Presse Méd., n° 54, 20 septembre 1947.

**MADIGAN.** — **Traitement de la tuberculose avec streptomycine et sulfatrone.** The Lancet, décembre 1947.

**A. MONTANDON.** — **Les effets toxiques de la streptomycine sur l'oreille interne.** Praxis., 15 janvier 1948.

**M. MYERSON.** — **Tuberculous laryngitis**, J. A. M. A., 19 avril 1946.

**PIECHAUD.** — **Le larynx tuberculeux.** Paris Médical, n° 4, 1947.

**SOULAS, GUILLON.** — **Traitement laryngite tuberc. par streptomycine.** O.R.L. Intern., juin 1948.

**J. TAPIE.** — **Premiers essais de traitement par la streptomycine au Centre régional de Toulouse**, Toulouse Médical, avril 1948.

Le Président de la Thèse :

CALVET.

Vu : le Doyen,

CALVET.

*Vu et permis d'imprimer :*

Toulouse, le 1er décembre 1948.

*Le Recteur,*
*Président du Conseil de l'Université,*

DOTTIN.

# TABLE DES MATIÈRES


INTRODUCTION. . . . . 9

CHAPITRE I. — Notions générales sur les antibiotiques et la streptomycine. . . . . 13

CHAPITRE II. — Rappel clinique. Physio-pathogénie de la tuberculose laryngée. . . . . 27

CHAPITRE III. — Observations de laryngites tuberculeuses traitées par streptomycinothérapie. . . . . 33

CHAPITRE IV. — Bilan des observations. . . . . 49

CONCLUSIONS. . . . . 57

BIBLIOGRAPHIE. . . . . 59



Toulouse — Imprimerie du Centre, 28, allée Jean-Jaurès